



УДК 616.379-008.64-053.1:575.113.1/.116.4-092

АБАТУРОВ А.Е., АГАФОНОВА Е.А., БАБИЧ В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НАРУШЕНИЕМ ИМПРИНТИНГА ХРОМОСОМЫ 6Q24.

Часть 1. Импринтированный кластер *PLAGL1/HYMAI*

Резюме. В статье приведены современные данные о механизмах генетических нарушений, приводящих к развитию неонатального сахарного диабета, ассоциированного с нарушением импринтинга хромосомы 6q24. Статья содержит данные о строении импринтированного кластера *PLAGL1/HYMAI*, гена *PLAGL1* и протеина *ZAC1*, некодирующих РНК *HYMAI* и *ZAC-AS*, дифференциально метилированной области кластера *PLAGL1/HYMAI*. Показано, что гиперметилирование ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* сопровождается транскрипционным молчанием гена *PLAGL1* в клетках различных злокачественных опухолей человека, в том числе рака яичников, колоректального рака, саркомы, глиобластомы и рабдомиосаркомы, а гипометилирование — транзиторным сахарным диабетом новорожденных.

Ключевые слова: импринтированный кластер *PLAGL1/HYMAI*.

Импринтированный кластер *PLAGL1/HYMAI*

Строение кластера

Кластер *PLAGL1/HYMAI*, расположенный на длинном плече q24-q25 хромосомы 6 у человека и на хромосоме 10 у мыши, представляет собой микродом, который состоит из двух импринтированных генов: гена, ассоциированного с плеоморфной аденомой (pleiomorphic adenoma gene-like 1 — *PLAGL1*), кодирующего протеин цинкового пальца *ZAC1*, который регулирует апоптоз и клеточный цикл, и гена некодирующей днкРНК, ассоциированной с пузырьным заносом *HYMAI* (hydatidiform mole associated and imprinted) (рис. 1).

Кластер *PLAGL1/HYMAI* играет ключевую роль в контроле роста плода и обмена веществ [2, 3]. Некоторые авторы считают, что в функционировании импринтированного кластера *PLAGL1/HYMAI* участвует ген еще одной некодирующей днкРНК — антисмысловой *ZAC-AS* (zinc activated ligand-gated ion channel). Ранее предполагалось, что данный кластер содержит гены фосфатазы и актинового регулятора 2 (phosphatase and actin regulator 2 — *PHACTR2*), фактора сплайсинга 3b (splicing factor 3b, subunit 5, 10kDa — *SF3B5*), синтаксина

11 (syntaxin 11 — *STX11*), утрофина (utrophin — *UTRN*), а фланкирующими кластер *PLAGL1/HYMAI* являются биаллельно экспрессируемые гены металлопептидазы с мотивом тромбоспондина 1-го типа (metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 4 — *ADAMTS4*) и псевдоген FK506-связывающего протеина 7 (FK506 binding protein 7 pseudogene — *LOC100131041*) [1, 4, 5].

Однако Isabel Iglesias-Platas и соавт. [6] продемонстрировали, что гены *DEADC1*, *PEX3*, *FUCA2*, *PHACTR2*, *LTV1*, *SF3B5*, *STX11*, *BC033369/LOC285740*, *UTRN* характеризуются биаллельной экспрессией.

Ген *PLAGL1* и протеин *ZAC1*

Ген *PLAGL1* (*ZAC1/LOT1*) размером около 70 kb генома человека состоит из 6 экзонов и располагается на хромосоме 6q24 [7, 8].

Адрес для переписки с авторами:

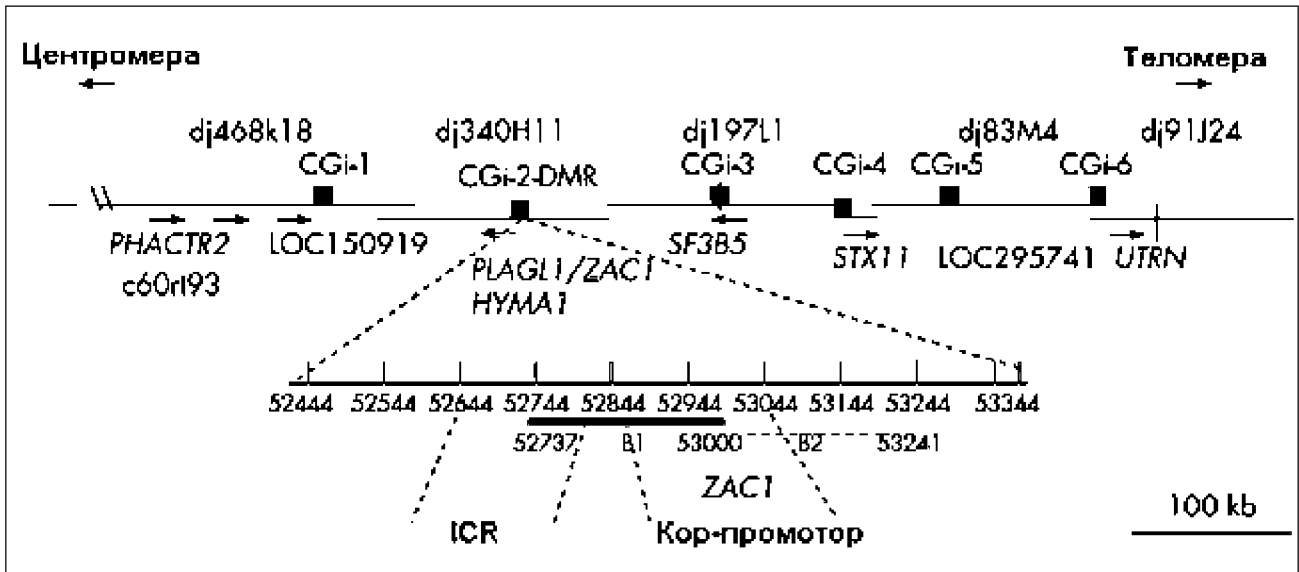
Абатуров Александр Евгеньевич

E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Бабич В.Л., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Рисунок 1. Строение *PLAGL1/HYMAI*-кластера [1]

Ген *PLAGL1* убиквитарно экспрессируется в эмбриональных и ряде нормальных зрелых тканей. В ходе эмбрионального развития повышенная экспрессия *PLAGL1* обнаружена в нервной системе, хондрогенной ткани, печени, миокарде и скелетной системы. Потеря экспрессии гена *PLAGL1* наблюдается в 38 % случаев рака яичников [8]. Моноаллельная экспрессия гена *PLAGL1* наблюдается в плаценте человека [4], в шести тканях человеческого плода (сердца, почек, мышц, спинного мозга, надпочечников и легких) [2] и в фибробластах кожи [9]. В ткани поджелудочной железы *PLAGL1* преимущественно экспрессируется в инсулин-положительных клетках-предшественниках, уровень его экспрессии особенно высок в перинатальном периоде с наступлением терминальной дифференцировки [10].

У человека синтез *PLAGL1*-транскриптов может быть связан с четырьмя промоторами, один из которых (P1) расположен в области ICR [11], а второй промотор (P2) локализован апстрим ~ 30 кб от ICR в пределах неметилированного CGI. Активность P1 ассоциирована с моноаллельной экспрессией генов *PLAGL1* и *HYMAI* на копии отцовской хромосомы, в то время как активность P2 приводит к биаллельной экспрессии транскриптов *PLAGL1*, в частности, в лимфоцитах и клетках поджелудочной железы человека [12]. В соматических клетках уровень активности транскрипции, связанной с P2, крайне низок. Считают, что основной функцией P2 является транскрипция гена *PLAGL1* в растущих ооцитах. Содержание протеина ZAC в клетках с биаллельной экспрессией гена *PLAGL1* является результатом высокого уровня биаллельной экспрессии P2-ассоциированных транскриптов и низкого уровня моноаллельной экспрессии P1-ассоциированных транскриптов [13]. Промотор P3 расположен в области 5'-акцепторного сайта экзона 6 (TCTCACAG/GTTTGAAT или TGTACAAG/

GTCTCTTC), которая простирается по крайней мере на 800 bp вверх к интрону, промотор P4 расположен в области 5'-акцепторного сайта экзона 5 (CTTTCTAG/GTATTTGC). ДНК промоторных регионов P3 и P4 транскриптов *PLAGL1* отличается бедностью представительства CpG (в P3 и P4 находится 12 и 10 динуклеотидов CpG соответственно). Активность данных промоторов сопровождается формированием транскриптов альтернативного сплайсинга с предпоследнего экзона, что приводит к образованию протеина лишённого первых двух доменов цинковых пальцев [6].

Белок ZAC1 является представителем семейства протеинов Cys₂His₂ цинкового пальца. Существуют две основные изоформы протеина ZAC1, одна из которых содержит пять доменов цинковых пальцев (44,7 кДа), а другая — семь доменов цинковых пальцев (50,8 кДа) (Ensembl ENSG00000118495). Молекула длинной изоформы ZAC1, содержащая 667 аминокислотных остатков, состоит из семи доменов цинковых пальцев (с 1 до 208 аминокислотного остатка), линкерного домена (от 209 до 274 аминокислотного остатка), домена пролиновых повторов (от 275 до 382 аминокислотного остатка) и С-терминального домена (от 383 до 667 аминокислотного остатка). Протеин ZAC1 участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток в нескольких физиологических и патологических процессах, в частности он индуцирует апоптоз и ингибирует клеточный цикл за счет блокирования клеток в G1-фазе. Показано, что нокаутные мыши *PLAGL1*^{-/-} характеризуются задержкой внутриутробного развития, нарушением формирования костной ткани и высоким риском смертности в неонатальный период жизни [5, 14]. Исследования показали, что протеин ZAC1 связывается с ДНК и может выступать в качестве фактора транскрипции, взаимодействуя с энхансерами генов многочисленных протеинов (табл. 1).

Таблица 1. Гены, содержащие предполагаемый *PLAGL1*-связывающий мотив GGG-GCCCC [15]

| Ген (аббревиатура) | Название гена |
|--------------------|--|
| <i>ADCYAP1R1</i> | Adenylate cyclase activating polypeptide 1 receptor 1 |
| <i>AGMAT</i> | Agmatine ureohydrolase (agmatinase) |
| <i>ASS1</i> | Argininosuccinate synthase 1 |
| <i>ATP1B2</i> | ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta-2-polypeptide |
| <i>ATP2B1</i> | ATPase, Ca ⁺⁺ transporting, plasma membrane 1 |
| <i>ATP6V1B1</i> | ATPase, H ⁺ transporting, lysosomal 56/58kDa, V1 subunit B1 |
| <i>BHMT2</i> | Betaine-homocysteine S-methyltransferase 2 |
| <i>COL4A3</i> | Collagen, type IV, alpha-3 (Goodpasture antigen) |
| <i>DNM1</i> | Dynamin 1 |
| <i>DPEP1</i> | Dipeptidase 1 (renal) |
| <i>DUSP15</i> | Dual specificity phosphatase 15 |
| <i>DYNC1LI1</i> | Dynein, cytoplasmic 1, light intermediate chain 1 |
| <i>FGF9</i> | Fibroblast growth factor 9 |
| <i>FOXI2</i> | Forkhead box I2 |
| <i>FXD2</i> | FXD domain containing ion transport regulator 2 |
| <i>GALNT9</i> | Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 9 |
| <i>GLS</i> | Glutaminase |
| <i>GNAQ</i> | Guanine nucleotide binding protein (G-protein), q-polypeptide |
| <i>HRSP12</i> | Heat-responsive protein 12 |
| <i>INSRR</i> | Insulin receptor-related receptor |
| <i>KL</i> | Klotho |
| <i>MFSD4</i> | Major facilitator superfamily domain containing 4 |
| <i>PDPK1</i> | 3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 |
| <i>PIPOX</i> | Pipecolic acid oxidase |
| <i>PLCB2</i> | Phospholipase C, beta-2 |
| <i>PLCB3</i> | Phospholipase C, beta-3 (phosphatidylinositol-specific) |
| <i>PLCB4</i> | Phospholipase C, beta-4 |
| <i>PNPLA1</i> | Patatin-like phospholipase domain containing 1 |
| <i>PODXL</i> | Podocalyxin-like |
| <i>PTH1R</i> | Parathyroid hormone 1 receptor |
| <i>RAB11FIP3</i> | RAB11 family interacting protein 3 (class II) |
| <i>RAB5C</i> | RAB5C, member RAS oncogene family |
| <i>RASGRF1</i> | Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1 |
| <i>RDH8</i> | Retinol dehydrogenase 8 (all-trans) |
| <i>RENBP</i> | Renin binding protein |
| <i>RNF152</i> | Ring finger protein 152 |
| <i>SGK2</i> | Serum/glucocorticoid regulated kinase 2 |
| <i>SLC12A3</i> | Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporter), member 3 |
| <i>SLC13A1</i> | Solute carrier family 13 (sodium/sulfate symporter), member 1 |
| <i>SLC22A8</i> | Solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8 |
| <i>SLC25A10</i> | Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; dicarboxylate transporter), member 10 |
| <i>SLC2A1</i> | Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 1 |
| <i>SLC2A9</i> | Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9 |
| <i>SLC8A1</i> | Solute carrier family 8 (sodium/calcium exchanger), member 1 |
| <i>SLC9A3*</i> | Solute carrier family 9, subfamily A (NHE3, cation proton antiporter 3), member 3 |
| <i>TCF4</i> | Transcription factor 4 |

Консенсусная нуклеотидная последовательность связывания протеина ZAC1 была идентифицирована как GGG-GCCCC [16]. Протеин ZAC1 усиливает ДНК-связывающую активность гистоновых ацетилтрансфераз, стабилизирует протеин p53, усиливая p53-зависимую экспрессию генов, в частности экспрессию гена рецептора 1, активирующего аденилатциклазу полипептида 1 (adenylate cyclase activating polypeptide 1 receptor 1 — *Adcyap1r1*). Возбуждение данного рецептора приводит к секреции инсулина в панкреатических островках [17–19].

Протеин Zac1 является мощным коактиватором экспрессии гена фактора активации 1 апоптотической протеазы (apoptotic peptidase activating factor 1 — *APAF1*) [20], коактиватором и репрессором ядерных рецепторов, в том числе эстрогена, глюкокортикоидов, рецепторов гормонов щитовидной железы [21].

Протеин Zac1 участвует в регуляции транскрипции импринтированных генов. Так, протеин Zac1 связывается с энхансером гена *H19* и трансктивирует экспрессию гена *Igf2* в нейронах головного мозга. После дифференциации центральной нервной системы протеин Zac1 в нейронах индуцирует продукцию протеина Tcf4, который связывается с промотором импринтированного гена *CDKN1C*, продукт которого p57^{Kip2} вызывает арест клеточного цикла в фазе G1. В инсулин-положительных клетках-предшественниках ткани поджелудочной железы протеин Zac1 связывается с промотором гена *Rasgrf1*, импринтированного на отцовской аллели, и репрессирует его активность [22].

Некодирующие РНК HYMAI и ZAC-AS

Физиологическая роль нкРНК HYMAI и ZAC-AS (*Plagl1it*) остается неизвестной. Считают, что данные нкРНК отличаются от других импринтированных длинных нкРНК, в частности от AIRN и KCNQ1OT1, по уровню аффинитета к различным хроматиновым ферментам. Длинные нкРНК AIRN и KCNQ1OT1 рекрутируют гистоновые метилтрансферазы G9a/KTM1C и EZH2/KMT6, вызывая сайленсинг близлежащих генов, а нкРНК HYMAI и ZAC-AS способствуют сохранению копии отцовской хромосомы в неметилированном и транскрипционно активном состоянии. Показано, что нкРНК HYMAI и ZAC-AS являются нестабильными транскриптами, которые располагаются рядом с местом транскрипции и могут взаимодействовать с различными компонентами протеинов группы Trithorax (Trithorax group — TrxG) [23].

Дифференциально метилированная область кластера *PLAGL1/HYMAI*

Кластер *PLAGL1/HYMAI* содержит область DMR (152 bp), которая метилирована на копии материнской хромосомы. Дифференциально метилированный CGI DMR, состоящий из 118 CpG-сайтов, расположен в районе экзона 1 *PLAGL1/HYMAI*

ДНК соматических клеток [12]. Данная DMR метилирована в растущих ооцитах и не метилирована в сперматоцитах. Эта разница в метилировании родительских аллелей сохраняется на протяжении постимплантационного развития. Данная DMR играет роль регулирующей импринтинг области (ICR) и ограничивает экспрессию обоих генов *PLAGL1, HYMAI* [24–26]. Исследование метилирования CGI P1 гена *PLAGL1* при помощи пиросеквенирования показало, что профиль метилирования CpG вдоль CGI при различных заболеваниях отличается высокой гетерогенностью, и средний уровень метилирования CpG P1 гена *PLAGL1* не коррелирует с уровнем экспрессии мРНК. Уровень экспрессии определяет метилирование конкретных сайтов CpG — CpG 27, 29, 30, 32, расположенных непосредственно перед сайтом старта транскрипции (TSS), имеющих решающее значение для регуляции экспрессии генов и, вероятно, более чувствительных к малым изменениям метилирования. Уровень метилирования еще трех CpG сайтов — CpG 45, 51, 58 — высоко коррелирует с экспрессией мРНК, что, вероятно, обусловлено наличием сайтов фиксации транскрипционных репрессоров, в частности p53, Pax5 и Sp1 [27].

Регуляция импринтированной экспрессии

Импринтированная экспрессия генов *PLAGL1, HYMAI* в данном кластере регулируется ICR, которая содержит чувствительный к метилированию инсулятор. Метилирование ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* препятствует взаимодействию с фактором CTCF (CCCTC-binding factor) и вызывает сайленсинг генов. Установлено, что ДНК кластера *PLAGL1/HYMAI* содержит два сайта CTCF-связывания (CBS), которые обладают высоким аффинитетом. Один CBS расположен приблизительно в 5кб даунстрим от ICR гена *PLAGL1*, а другой — в районе последнего экзона гена *PLAGL1*. Последовательности, окружающие эти CBS, содержат мотивы M1 и M2, играющие особую роль в связывании фактора CTCF. В мотиве M1 обоих CBS содержатся динуклеотиды CpG, которые обеспечивают метилчувствительное связывание. В сайте CBS района последнего экзона гена *PLAGL1* отсутствует мотив M2. Фактор CTCF взаимодействует со своими CBS ДНК и колокализованным когезином, способствует «выпетливанию» домена ДНК с геном *PLAGL1* и возникновению его сайленсинга в не экспрессируемых *PLAGL1* клетках. В клетках, в которых наблюдается экспрессия гена *PLAGL1* на копии отцовской хромосомы, отмечено взаимодействие сайта HindIII, расположенного между P3 и P4, с факторами CTCF, которые участвуют в образовании петли ДНК (рис. 2) [6].

Возникающая петля ДНК составляет 70 кб, и ее размер практически равен размеру минимальной критической области, дупликация которой сопровождается развитием TNDM [6].

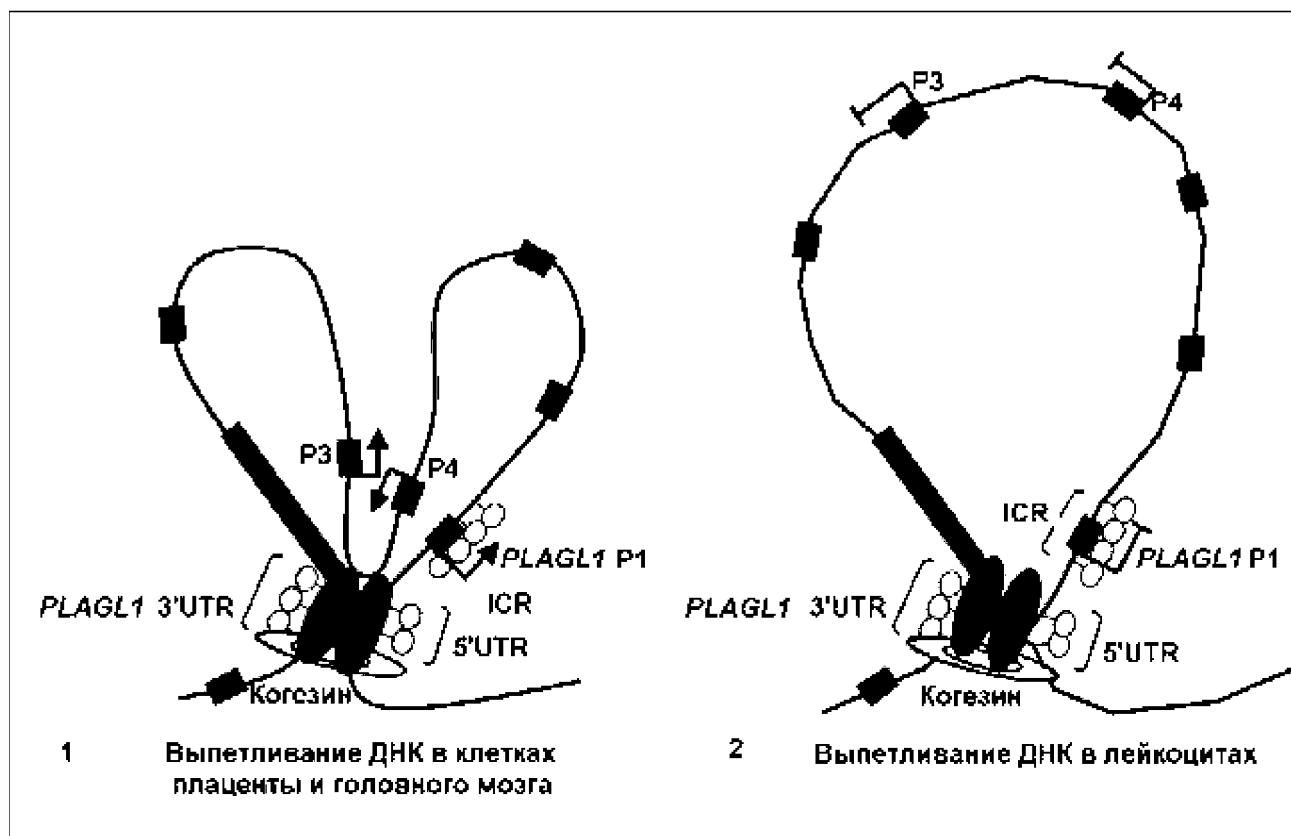


Рисунок 2. Модель регуляции функционирования кластера *PLAGL1/HYMAI* отцовской аллели в экспрессирующих *ZAC1* (1) и не экспрессирующих *ZAC1* клетках (2) [6]

Модификация гистоновых белков

Заболевания, ассоциированные с нарушением импринтинга кластера *PLAGL1/HYMAI*

Гиперметилирование ICR кластера *PLAGL1/HYMAI* сопровождается транскрипционным молчанием гена *PLAGL1* в клетках различных злокачественных опухолей человека, в том числе рака яичников [28], колоректального рака [29], саркомы [27], глиобластомы [30] и рабдомиосаркомы [31], а гипометилирование — транзиторным сахарным диабетом новорожденных [32].

Список литературы

1. Diatloff-Zito C. Genetic and epigenetic defects at the 6q24 imprinted locus in a cohort of 13 patients with transient neonatal diabetes: new hypothesis raised by the finding of a unique case with hemizygotic deletion in the critical region / C. Diatloff-Zito, A. Nicole, G. Marcelin et al. // *J. Med. Genet.* — 2007 Jan. — 44(1). — 31-7. — doi: 10.1136/jmg.2006.044404.
2. Kamiya M. The cell cycle control gene *ZAC/PLAGL1* is imprinted — a strong candidate gene for transient neonatal diabetes / Kamiya M., Judson H., Okazaki Y. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2000, Feb 12. — 9(3). — 453-60. — doi: 10.1093/hmg/9.3.453.
3. Iglesias-Platas I. Altered expression of the imprinted transcription factor *PLAGL1* deregulates a network of genes in the human IUGR placenta / I. Iglesias-Platas, A. Martin-Trujillo, P. Petazzi et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2014, Dec 1. — 23(23). — 6275-85. — doi: 10.1093/hmg/dd.
4. Arima T. A novel imprinted gene, *HYMAI*, is located within an imprinted domain on human chromosome 6 containing *ZAC* / T. Arima, R.A. Drewell, M. Oshimura, N. Wake, M.A. Surani //

Genomics. — 2000, Aug 1. — 67(3). — 248-55. — doi: 10.1006/geno.2000.6266.

5. Varrault A. *Zac1* regulates an imprinted gene network critically involved in the control of embryonic growth / A. Varrault, C. Gueydan, A. Delalbre et al. // *Dev. Cell.* — 2006 Nov. — 11(5). — 711-22. — doi: 10.1002/dvdy.20373.

6. Iglesias-Platas I. Imprinting at the *PLAGL1* domain is contained within a 70-kb CTCF/cohesin-mediated non-allelic chromatin loop / I. Iglesias-Platas, F. Court, C. Camprubi et al. // *Nucleic. Acids Res.* — 2013, Feb 1. — 41(4). — 2171-9. — doi: 10.1093/nar/gks1355.

7. Abdollahi A. *LOT1 (PLAGL1/ZAC1)*, the candidate tumor suppressor gene at chromosome 6q24-25, is epigenetically regulated in cancer / A. Abdollahi, D. Pisarcik, D. Roberts et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003, Feb 21. — 278(8). — 6041-9. — doi: 10.1074/jbc.M210361200.

8. Abdollahi A. *LOT1 (ZAC1/PLAGL1)* and its family members: mechanisms and functions // *J. Cell. Physiol.* — 2007. — 210. — 16-25. — doi: 10.1002/jcp.20835.

9. Mackay D.J. Relaxation of imprinted expression of *ZAC* and *HYMAI* in a patient with transient neonatal diabetes mellitus D.J. Mackay, A.M. Coupe, J.P. Shield et al. // *Hum. Genet.* — 2002 Feb. — 110(2). — 139-44. — doi: 10.1007/s00439-001-0671-5.

10. Hoffmann A., Spengler D. Transient neonatal diabetes mellitus gene *Zac1* impairs insulin secretion in mice through *Rasgrf1* // *Mol. Cell. Biol.* — 2012 Jul. — 32(13). — 2549-60. — doi: 10.1128/MCB.06637-11.

11. Smith R.J. The mouse *Zac1* locus: basis for imprinting and comparison with human *ZAC* / R.J. Smith, P. Arnaud, G. Konfortova et al. // *Gene.* — 2002, Jun 12. — 292(1-2). — 101-12. — doi: 10.1016/S0378-1119(02)00666-2.

12. Valleley E.M., Cordery S.F., Bonthron D.T. Tissue-specific imprinting of the *ZAC/PLAGL1* tumor suppressor gene results from variable utilization of monoallelic and biallelic promoters // *Hum. Mol. Genet.* — 2007, Apr 15. — 16(8). — 972-81. — doi: 10.1093/hmg/ddm041.

13. Chotalia M. Transcription is required for establishment of germline methylation marks at imprinted genes / M. Chotalia, S.A. Smallwood, N. Ruf et al. // *Genes. Dev.* — 2009, Jan 1. — 23(1). — 105-17. — doi: 10.1101/gad.495809.
14. Hoffmann A. Transcriptional activities of the zinc finger protein Zac are differentially controlled by DNA binding / A. Hoffmann, E. Ciani, J. Boeckardt et al. // *Mol. Cell. Biol.* — 2003 Feb. — 23(3). — 988-1003. — doi: 10.1128/MCB.23.3.988-1003.2003.
15. Godlewski J. PLAGL1 protein is differentially expressed in the nephron segments and collecting ducts in human kidney / J. Godlewski, B.E. Krazinski, J. Kiezun et al. // *Folia Histochem. Cytobiol.* — 2015. — 53(1). — 96-104. — doi: 10.5603/FHC.a2015.0011.
16. Varrault A. hZAC encodes a zinc finger protein with antiproliferative properties and maps to a chromosomal region frequently lost in cancer / A. Varrault, E. Ciani, F. Apiou et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1998. — 95. — 8835-8840. — doi: 10.1073/pnas.95.15.8835.
17. Ahren B. Role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the pancreatic endocrine system / Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2008 Nov. — 1144. — 28-35. — doi: 10.1196/annals.1418.003.
18. Ho C.L. Modulation of the Zac1's transactivation and coactivation functions via PML and Daxx within distinct subcellular localizations / C.L. Ho, Y.C. Huang, C.K. Tai et al. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2010 Jun. — 42(6). — 902-10. — doi: 10.1016/j.biocel.2010.01.020.
19. Sakurai Y. Trophic effects of PACAP on pancreatic islets: a mini-review / Y. Sakurai, N. Shintani, A. Hayata, H. Hashimoto, A. Baba // *J. Mol. Neurosci.* — 2011 Jan. — 43(1). — 3-7. — doi: 10.1007/s12031-010-9424-z.
20. Rozenfeld-Granot G. A positive feedback mechanism in the transcriptional activation of Apaf-1 by p53 and the coactivator Zac-1 / G. Rozenfeld-Granot, J. Krishnamurthy, K. Kannan et al. // *Oncogene.* — 2002, Feb 28. — 21(10). — 1469-76. doi: 10.1038/sj/onc/1205218.
21. Huang S.M., Stallcup M.R. Mouse Zac1, a transcriptional coactivator and repressor for nuclear receptors // *Mol. Cell. Biol.* — 2000 Mar. — 20(5). — 1855-67. PMID: PMC85366.
22. Daniel G. Imprinted Zac1 in neural stem cells / G. Daniel, U. Schmidt-Edelkraut, D. Spengler, A. Hoffmann // *World J. Stem. Cells.* — 2015, Mar 26. — 7(2). — 300-14. — doi: 10.4252/wjsc.v7.i2.300.
23. Iglesias-Platas I. Characterization of novel paternal ncRNAs at the Plagl1 locus, including Hymal, predicted to interact with regulators of active chromatin / I. Iglesias-Platas, A. Martin-Trujillo, D. Cirillo et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7(6). — e38907. — doi: 10.1371/journal.pone.0038907.
24. Arima T. A conserved imprinting control region at the HYMAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus / T. Arima, R.A. Drewell, K.L. Arney et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001, Jul 1. — 10(14). — 1475-83. — doi: 10.1093/hmg/10.14.1475.
25. Varrault A. Characterization of the methylation-sensitive promoter of the imprinted ZAC gene supports its role in transient neonatal diabetes mellitus / A. Varrault, B. Bilanges, D.J. Mackay et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001, Jun 1. — 276(22). — 18653-6. — doi: 10.1074/jbc.C100095200.
26. Cheong C.Y. Germline and somatic imprinting in the non-human primate highlights species differences in oocyte methylation / C.Y. Cheong, K. Chng, S. Ng et al. // *Genome Res.* — 2015 May. — 25(5). — 611-23. — doi: 10.1101/gr.183301.114.
27. Peille A.L. Prognostic value of PLAGL1-specific CpG site methylation in soft-tissue sarcomas / A.L. Peille, V. Brouste, A. Kauffmann et al. // *PLoS One.* — 2013, Nov 15. — 8(11). — e80741. — doi: 10.1371/journal.pone.0080741.
28. Yin F. Tumor suppressor genes associated with drug resistance in ovarian cancer (review) / F. Yin, X. Liu, D. Li et al. // *Oncol. Rep.* — 2013 Jul. — 30(1). — 3-10. — doi: 10.3892/or.2013.2446.
29. Kowalczyk A.E. Altered expression of the PLAGL1 (ZAC1/LOT1) gene in colorectal cancer: Correlations to the clinicopathological parameters / A.E. Kowalczyk, B.E. Krazinski, J. Godlewski et al. // *Int. J. Oncol.* — 2015 Sep. — 47(3). — 951-62. — doi: 10.3892/ijo.2015.3067.
30. Hide T. Sox11 prevents tumorigenesis of glioma-initiating cells by inducing neuronal differentiation / T. Hide, T. Takezaki, Y. Nakatani et al. // *Cancer. Res.* — 2009, Oct 15. — 69(20). — 7953-9. — doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2006.
31. Rezvani G. A set of imprinted genes required for normal body growth also promotes growth of rhabdomyosarcoma cells / G. Rezvani, J.C. Lui, K.M. Barnes, J. Baron // *Pediatr. Res.* — 2012 Jan. — 71(1). — 32-8. — doi: 10.1038/pr.2011.6.
32. Mackay D.J., Temple I.K. Transient neonatal diabetes mellitus type 1 // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* — 2010, Aug 15. — 154C(3). — 335-42. — doi: 10.1002/ajmg.c.30272.

Получено 11.10.15 ■

Абатуров О.Є., Агафонова О.О., Бабич В.Л.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

ТРАНЗИТОРНИЙ НЕОНАТАЛЬНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПОРУШЕННЯМ ІМПРИНТИНГУ ХРОМОСОМИ 6Q24.

Частина 1. Імпринтований кластер PLAGL1/HYMAI

Резюме. У статті наведені сучасні дані про механізми генетичних порушень, що призводять до розвитку неонатального цукрового діабету, асоційованого з порушенням імпринтингу хромосоми 6q24. Стаття містить дані про будову імпринтованого кластера PLAGL1/HYMAI, гена PLAGL1 і протеїну ZAC1, некодуючих РНК HYMAI і ZAC-AS, диференційно метильованої ділянки кластера PLAGL1/HYMAI. Показано, що гіперметилування ICR кластера PLAGL1/HYMAI супроводжується транскрипційним мовчанням гена PLAGL1 у клітинах різних злоякісних пухлин людини, у тому числі раку яєчників, колоректального раку, саркоми, гліобластоми та рабдоміосаркоми, а гіпометилування — транзиторним цукровим діабетом новонароджених.

Ключові слова: імпринтований кластер PLAGL1/HYMAI.

Abaturov A.Ye., Agafonova Ye.A., Babich V.L.
SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health
of Ukraine», Ukraine

TRANSIENT NEONATAL DIABETES ASSOCIATED WITH IMPRINTING DISORDERS IN 6Q24 CHROMOSOME Part 1. Imprinted Cluster PLAGL1/HYMAI

Summary. The article presents modern data on the mechanisms of genetic disorders that lead to the development of neonatal diabetes mellitus associated with the violation of imprinting of 6q24 chromosome. This article contains information about the structure of the imprinted cluster PLAGL1/HYMAI, gene and protein PLAGL1 ZAC1, non-coding RNAs and HYMAI ZAC-AS, the differentially methylated area PLAGL1/HYMAI cluster. It is shown that the cluster ICR PLAGL1/HYMAI hypermethylation is accompanied with PLAGL1 gene transcriptional silencing in cells of various human malignancies, including ovarian cancer, colorectal cancer, sarcoma, glioblastoma and rhabdomyosarcoma, and hypomethylation is associated with transient neonatal diabetes mellitus.

Key word: cluster of imprinted PLAGL1/HYMAI.